

Argus II 人工视网膜系统研究进展

徐至研 综述 陈有信 审校

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院眼科 100730

通信作者: 陈有信, Email: chenyouxinpumch@163.com

【摘要】 Argus II 人工视网膜植入系统是首例经美国 FDA 和欧洲 CE 批准临床应用的视网膜植入设备, 临床用于外层视网膜致盲患者的功能视觉恢复, 是目前广泛应用的人工视觉植入系统。Argus II 系统的工作原理是通过摄像机捕捉图像, 转化为特定频率的电信号, 传输至位于视网膜前的电极芯片, 直接刺激内层视网膜形成视觉, 从而取代了光受体细胞的功能。植入 Argus II 系统的患者辨认视觉、靶向定位、运动识别和导航能力均有显著提高, 少数会发生由植入设备或手术引起的结膜糜烂、低眼压和无菌性眼内炎等不良事件, 但均可通过医疗干预缓解。Argus II 系统未来的发展不仅包括图像处理软件的升级和电极芯片等硬件系统的完善, 视网膜视觉信号传输处理机制的研究突破更会助力其发展。本文就 Argus II 人工视网膜系统的生理基础、工作原理、疗效评估和未来的发展趋势进行综述。

【关键词】 视觉假体; 微电极; 视网膜假体; Argus II 人工视网膜系统

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2019. 02. 017

Argus II retinal prosthesis system: an update

Xu Zhiyan, Chen Youxin

Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Chen Youxin, Email: chenyouxinpumch@163.com

[Abstract] Argus II retinal prosthesis system (Argus II; Second Sight Medical products, Sylmar, CA) is the first prosthetic retinal device approved for humanitarian use by both FDA in America and CE in Europe. It is a potential treatment for patients with end-stage outer retinal diseases. The system contains several parts, the camera first captures image and transfers it into electrical stimulating parameters conveying spatial-temporal information. The microelectrode epiretinal array then stimulate underlying bipolar cells and retinal ganglion cells. Patients present significant increases on levels of discrimination, target localization, motion detection and navigation. Possible adverse events include conjunctival erosion, hypotony and culture-negative presumed endophthalmitis. Future developments of the Argus II system will not only comprise upgrading of image processing software and hardware, but also further disclosing retinal and visual signal processing mechanism.

[Key words] Visual prosthesis; Microelectrodes; Retinal prosthesis; Argus II retinal prosthesis system

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2019. 02. 017

Argus II 人工视网膜系统是由美国加利福尼亚州第二视觉医疗器材公司生产的人工视觉诱导设备。它将外界的视觉信息转化为电子脉冲, 刺激视网膜产生人工视觉, 用于治疗因光受体细胞损伤致盲的疾病, 例如视网膜色素变性和年龄相关性黄斑变性。Argus II 是首例美国 FDA 和欧洲 CE 均批准的视网膜植入设备, 目前应用广泛。本文就 Argus II 人工视网膜系统的生理基础、工作原理、疗效评估和未来的发展趋势进行综述。

1 Argus II 人工视网膜系统的研究背景

早在 18 世纪, LeRoy 教授就提出神经系统电刺激可以诱导光幻觉的理论, 并用电流刺激大脑, 使盲者产生了光感。1952

年, Hodgkin 和 Huxley 教授发现神经系统的信号传播本质是细胞内外局部去极化和动作电位激活^[1]。据此原理, 在视觉传播通路上任意一处电刺激都能够诱发光幻觉。科学家们相继尝试在外侧膝状体核团、视神经和视网膜等位置进行电刺激实验^[2-3]。视网膜植入电极是迄今以来最成功的人工视觉植入系统, 原因如下: (1) 颅内视皮质、视神经植入电极手术复杂, 致死率较高; 随着玻璃体视网膜手术技术的不断提升, 视网膜植入电极手术风险不断降低, 手术并发症发生率也逐渐被权威机构所接受^[4]; (2) 视网膜植入电极避开了视觉信号在视网膜下层、中脑和视皮质中复杂的处理传递过程, 在视觉通路的起始端进行刺激, 更容易产生有效视觉; (3) 由于在视觉通路的信号处理

过程中,在视网膜外周区域的多个光受体细胞融合,与一个双极细胞相连,进一步融合连接至视网膜节细胞,传输视觉信号,而在视网膜黄斑区域的光受体细胞、双极细胞和视网膜节细胞的比例为 1:1:1,因此在黄斑区域放置多电极刺激芯片更易产生 Holmes 视网膜拓扑视觉^[5]。

视网膜植入电极系统的主要作用是代替受损的光受体层,接受并转换环境的光信号,它成功产生视觉的关键依赖于内层视网膜神经元的生物活性。视网膜色素变性患者的尸检报告显示,光受体细胞基本萎缩,但黄斑区约 80% 的内核层和 30% 的节细胞层仍然存活,黄斑外区域视网膜内层细胞存活数目较少^[6-7]。年龄相关性黄斑变性患者中约 90% 的视网膜内层细胞存活^[8-9]。光受体细胞死亡后,视网膜双极细胞和水平细胞的进行性树突萎缩和突触减少,胶质细胞和无长突细胞重塑,引起神经视网膜层的结构和功能改变^[10-12]。视网膜内层神经元与视网膜植入电极之间的信号传递因此更加复杂。

电极脉冲能影响到许多内外层视网膜,目前普遍认为节细胞体、轴突和近初段是胞外刺激的第一靶点^[13]。基于内层视网膜神经传导仅局限于电刺激区域的原理,只有电极刺激区域视网膜节细胞轴突被激活,这为视网膜定位电刺激奠定了理论基础,也使同步多点电刺激形成几何图像成为可能^[14]。

研究者们分别利用牛蛙、兔和小鼠动物模型研究产生有效视觉所需的电极数目、大小和电流阈值,发现间隔 200 μm 分布的直径 200 μm 视网膜前电极激发光感所需的电流值均在长期视网膜刺激安全电流值范围内^[14]。电脉冲低于神经刺激下限无法产生光感,而高于神经刺激上限可能会造成组织损伤。在 Argus II 系统中,电刺激阈值将在视网膜芯片植入术后手动调至患者出现光感。患者对设备熟悉之后,电刺激阈值会改变,此时需要重新调整适应程序^[4]。适应程序将图像的灰阶值转化为特定的电流值,然后通过视觉处理单元(visual processing unit, VPU)投射到 6×10 视网膜电极芯片上,产生相应的电刺激。

2 Argus II 人工视网膜系统的工作原理

2.1 Argus II 设备介绍

视网膜植入电极系统的设计原理是取代受损的光受体功能,即有效捕捉周围环境视觉图像,转化视觉信号为神经电信号,激活内层视网膜形成视觉^[15]。因此 Argus II 包含有 3 个外置设备:摄像机眼镜、VPU 和外置线圈,完成图像信号实时捕捉和转化发射;3 个内置设备:内置线圈、专用集成电路(application specific integrated circuit, ASIC)和 60 孔视网膜前微电极芯片,用于接收信号和电刺激内层视网膜(图 1)。

摄像机眼镜用于实时捕捉周围环境图像,VPU 将捕捉的图像转化为包含时间空间信息的电信号,外置线圈利用射频遥测技术将电信号转化为射频信号。内置线圈是一个射频信号无线接收器,它将射频信号翻译回包含时间空间信息的特定电信号;ASIC 则根据电信号产生相应的电脉冲,通过与 ASIC 相连的 60 孔视网膜前微电极芯片,释放局部电流刺激视网膜下组织。

60 孔视网膜前微电极芯片由 60 个直径约 200 μm 的铂电极以 6×10 的方式排列在聚酰亚胺薄膜上组成。每个电极中心

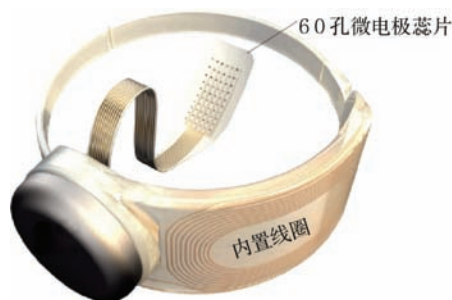


图 1 Argus II 人工视网膜系统内置设备^[15] 内置设备包括装在密封盒中的 ASIC,内置线圈和 60 孔视网膜前微电极芯片。内置线圈是射频信号无线接收器,并将射频信号翻译回特定电信号。ASIC 产生相应的电脉冲,通过 60 孔微电极芯片释放,直接刺激视网膜。Hermetic casing:密封盒 Internal Coil:内置线圈 60 channel electrode array:60 孔微电极芯片

间隔为 575 μm ,通过并联电路与 ASIC 相连,均可被电脉冲独立激活。微电极芯片直接与视网膜表面接触,电极释放的电脉冲可直接刺激局部视网膜组织。

2.2 Argus II 植入操作

植入 Argus II 内置设备的手术操作需要同时涉及经睫状体平坦部玻璃体切割术和巩膜扣带术^[16-18]。首先,患者将进行标准 3 切口玻璃体切割术,移除玻璃体后膜和可能存在的视网膜前膜,使微电极与视网膜表面的接触最大化;第二步,行 360° 结膜环切术分离全部眼直肌,为放置环扎带做准备。如果患者有晶状体,需首先行晶状体摘除术,防止白内障形成。

内置线圈与 ASIC 共同置于一个与眼球弧度相符的密封盒中,缝在距离角巩膜缘约 5 mm 的颞上象限巩膜上(图 2)。微电极芯片是唯一置于眼内的装置,并经眼球颞上象限巩膜切开手术放入玻璃体腔。ASIC 通过电缆与微电极芯片相连,通过调整内置线圈和 ASIC 的位置,微电极芯片将以最小张力置于视网膜后极表面黄斑区域(图 3)。芯片放置合适后,一枚弹性钛钉将芯片固定于视网膜表面,再缝合电缆经过处的巩膜,防止巩膜渗漏和低眼压。环扎带压在 4 条眼直肌下面,将含有内置线圈和 ASIC 的密封盒固定在巩膜上,并通过 Watzke 套进行调紧固定。最后,人造巩膜(如 Tutoplast)或自体阔筋膜缝在密封盒上面并缝合结膜。整个手术时间通常为 1.5~4 h^[4]。

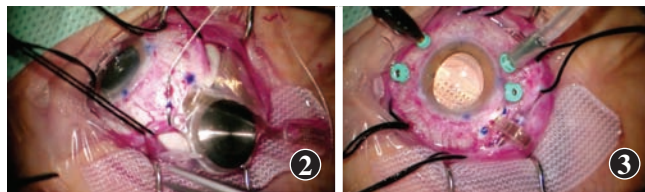


图 2 装有 ASIC 的密封盒被缝合在距角巩膜缘 5 mm 的巩膜上^[15]
图 3 微电极通过经 5 mm 睫状体平坦部巩膜切开术植入玻璃体腔内^[15]

3 Argus II 人工视网膜系统植入疗效评估

3.1 Argus II 设备安全性

Argus II 人工视网膜系统的安全性和适用性受到广泛关

注。在对 30 例 Argus II 人工视网膜系统植入患者的 1 年随访中,66.7% (20/30) 的患者未发生严重不良事件 (serious adverse events, SAEs), 其余 10 例患者发生了 SAEs, 其中结膜糜烂、低眼压、结膜分离和无菌性眼内炎的发生率较高, 系统需重新固定、角膜混浊、孔源性和牵引性视网膜脱离、视网膜撕裂、葡萄膜炎发生率较低。随访至 3 年, 新出现了感染性角膜炎和角膜溶化。SAEs 的发生常有人群聚集性。3 例患者在 3 年随访中发生了约一半的 SAEs, 而 19 例患者未发生任何 SAEs^[19]。另一项对 Argus II 系统植入患者的 5 年随访研究表明, 60% (18/30) 的患者未发生 SAEs, 相比较于 3 年随访结果, 增加了 1 例在 Argus II 系统植入 4.5 年后出现孔源性视网膜脱离。所有 SAEs 均经眼科治疗后好转, 无眼球摘除的情况发生^[20]。

3.2 Argus II 设备疗效

除了 Argus II 植入系统的安全性外, 它对患者视力的提升程度也备受关注。由于 Argus II 能提升的视力水平仍低于标准视力敏感度测试水平, 因此新的视力评估方法被应用于 Argus II 系统, 主要包括辨认视觉形成、靶向定位、运动识别和导航。

Arsiero 教授在 2011 年对 11 例 Argus II 人工视网膜系统植入患者进行图形识别测试发现, 患者对 8 种截然不同的几何形状的识别能力大大提高 (图 4)。患者距离 1 个 15" 液晶显示屏 (liquid crystal display, LCD) 约 30 cm, 每个图形随机出现 5 次, 患者被要求在 1 min 以内给出图形出现顺序, Argus II 系统打开时的正确率为 (25.0±15.0)%, 与系统关闭时的正确率 (13.4±4.2)% 相比显著提高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)^[21]。



图 4 图形识别试验中展示给患者的几何图形^[15] 所有图形随机出现在以黑色为背景的 15"LCD 上, 距离受试者 30 cm, 患者被要求 1 min 内给出图形出现顺序

da Cruz 等^[22] 通过不同复杂程度的字母识别、最小字号识别和单词测验进一步验证了 Argus II 人工视网膜系统提高辨认视觉的作用。首先将字母根据不同的复杂程度分为 3 个组, A 组字母只含有横和竖笔划 (例如 E、F、H、I、J、L、T、U), B 组字母含有长撇和圆笔划 (例如 A、C、D、M、N、O、Q、V、W、Z), C 组字母只含有短撇或短圆笔划 (例如 B、G、K、P、R、S、X、Y), 所有字母的高度一致 (距离受试者 30 cm 远, 高 26.33 cm); 使用 Argus II 人工视网膜系统时, 受试者识别 3 个组字母的正确率较系统关闭时均有显著提高。正确识别超过一半 A 组字母的受试者继续进行第 2 项试验, 识别更小字号的字母, 使用 Argus II 人工视网膜系统标准模式时, 受试者能识别的最小字号是 1.7° (距受试者 30 cm 远, 高 0.9 cm), 与系统的理论视觉分辨率极限非常接近。4 例患者在使用 Argus II 人工视网膜系统标准模式时, 识别 2~4 个字母单词的能力较系统关闭时显著提高, 从平均 0.5/10 个单词提高至 6.8/10 个单词。

Argus II 人工视网膜系统也能提高患者对三维立体实物的辨认能力^[23]。研究者将 8 种常用的日常生活用品, 如钥匙、遥控

器、水杯、盘子等, 均为银色或白色, 置于黑色背景下, 以提高对比度, 每次试验中物品将随机出现 2 次, 患者必须在 30 s 内给出答案, 结果表明患者在使用 Argus II 人工视网膜系统标准模式和随机模式时的正确率较系统关闭时显著提高, 差异有统计学意义 ($P = 0.016$)。然而, 系统标准模式和随机模式之间的正确率比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.193$), 说明患者可能是利用物品的整体亮度和大小等线索, 而不是形成视觉来辨别物体^[15]。

正常人定位物体取决于物体成像在视网膜的位置和距黄斑的位移量, 而 Argus II 系统植入的患者通过照相机捕捉到的图像只投射到视网膜固定的区域上, 因此患者的空间定位能力会受到影响^[24]。为解决这个问题, 研究者训练患者在使用 Argus II 人工视网膜系统时, 通过转动头部来改变注视的方向, 这样约 96% 的患者能够准确定位出触摸屏上任意位置的白色方格^[25], 同时三维空间物体定位能力也有所提高^[26]。

运动识别需要患者拥有完整精确的视网膜网络、内层视网膜短时处理能力和能够识别芯片中电极的序贯性激活。在一项有 28 例患者的 II 期临床试验中, 超过一半的患者能够识别高对比度的白色条带穿过黑色屏幕^[27], 然而该结果有多种混杂因素, 如电流泄漏、临近电极之间的交联和多电极同步激活等^[28], Argus II 人工视网膜系统提高运动识别能力的具体机制仍需进一步研究。

现实世界中, 视觉很重要的功能是导航和定位。在一项研究中, 患者被要求沿着白色地线 (宽 15 cm、长 6 m) 移动到黑门和定位 6 m 远白墙上的黑门 (宽 1 m, 高 2.1 m), 结果表明 Argus II 人工视网膜系统开启时的试验正确率均较系统关闭时显著提高^[29]。然而, 由于 Argus II 人工视网膜系统的视野范围较局限和图像接收处理可能会有不同程度的延时, FDA 建议 Argus II 人工视网膜系统需辅助拐杖或导盲犬进行导航。

4 Argus II 人工视网膜系统的发展趋势

Argus II 人工视网膜系统在图像-视觉处理软件和设备硬件系统上都有广阔的发展前景。Sahel 等^[30] 开发的 Acuboss 软件, 利用图像缩放和增强技术实现了超过电极数目极限的视觉分辨率, 患者在 16 倍放大时能够获得 LogMAR 1.0 (20/200) 的光栅视力, 4 倍放大时可以阅读距 30 cm 的约 2.3 cm 的字母。另一项软件开发研究通过自动提取识别面部或障碍物的图像特征, 放大呈现给患者, 能够有效提高现实生活中的识别和定位能力。Argus II 人工视网膜系统的软件提升还包括临近电极的时空交互作用、电波相差干涉和色觉开发等方面^[28,31]。

增加 Argus II 人工视网膜系统的电极数目是目前迫切需要攻克的硬件系统难关。该项工程的终极目标是实现独立电极对应独立的视网膜节细胞激活, 提高视觉分辨率。第二视觉公司拟研发下一代含 240 个电极的视网膜前植入设备^[32]; 同时美国加利福尼亚州的研究者设计构建了符合黄斑曲率的球面视网膜前芯片, 以扩大视网膜刺激面积、减少电极-视网膜距离^[33]。其他硬件系统的研究, 如眼内摄像机的研发, 用于取代外置眼镜摄像机, 以提高患者的空间定位感知能力, 也有巨大的发展潜力^[33]。

5 小结

Argus II 人工视网膜芯片系统使外层视网膜疾病患者恢复有效视觉成为可能。它凭借稳定、优质的性能,显著提高了患者的视力水平,改善了生活质量,效益远远超过可能产生的风险,并逐渐获得了诸多国家的认可。该领域未来的发展不仅局限于 Argus II 设备的软件和硬件系统的提升,人类对视网膜与视觉传输处理的生理病理学机制的进一步揭示与认知,将为外层视网膜致盲疾病的疗法带来革命性的进展。

参考文献

- [1] Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve[J]. J Physiol, 1952, 117(4): 500-544.
- [2] Wang K, Li XQ, Li XX, et al. Efficacy and reliability of long-term implantation of multi-channel microelectrode arrays in the optical nerve sheath of rabbit eyes[J]. Vision Res, 2011, 51(17): 1897-1906. DOI:10.1016/j.visres.2011.06.019.
- [3] Brindley GS, Lewin WS. The visual sensations produced by electrical stimulation of the medial occipital cortex[J]. J Physiol, 1968, 194(2): 54-55.
- [4] Rizzo S, Belting C, Cinelli L, et al. The Argus II Retinal Prosthesis: 12-month outcomes from a single-study center[J]. Am J Ophthalmol, 2014, 157(6): 1282-1290. DOI:10.1016/j.ajo.2014.02.039.
- [5] Kolb H. How the retina works[J]. Am Sci, 2003, 91(1): 488-494.
- [6] Santos A, Humayun MS, de Juan E Jr, et al. Preservation of the inner retina in retinitis pigmentosa. A morphometric analysis[J]. Arch Ophthalmol, 1997, 115(4): 511-515.
- [7] Humayun MS, Prince M, de Juan E, et al. Morphometric analysis of the extramacular retina from postmortem eyes with retinitis pigmentosa[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1999, 40(1): 143-148.
- [8] Kim SY, Sadda S, Pearlman J, et al. Morphometric analysis of the macula in eyes with disciform age-related macular degeneration[J]. Retina, 2002, 22(4): 471-477.
- [9] Kim SY, Sadda S, Humayun MS, et al. Morphometric analysis of the macula in eyes with geographic atrophy due to age-related macular degeneration[J]. Retina, 2002, 22(4): 464-470.
- [10] Mazzoni F, Novelli E, Strettoi E. Retinal ganglion cells survive and maintain normal dendritic morphology in a mouse model of inherited photoreceptor degeneration[J]. J Neurosci, 2008, 28(52): 14282-14292. DOI:10.1523/JNEUROSCI.4968-08.2008.
- [11] Margolis DJ, Newkirk G, Euler T, et al. Functional stability of retinal ganglion cells after degeneration-induced changes in synaptic input[J]. J Neurosci, 2008, 28(25): 6526-6536. DOI:10.1523/JNEUROSCI.1533-08.2008.
- [12] Stasheff SF. Emergence of sustained spontaneous hyperactivity and temporary preservation of OFF responses in ganglion cells of the retinal degeneration (rd1) mouse[J]. J Neurophysiol, 2008, 99(3): 1408-1421. DOI:10.1152/jn.00144.2007.
- [13] Sekirnjak C, Hottowy P, Sher A, et al. Electrical stimulation of mammalian retinal ganglion cells with multielectrode arrays[J]. J Neurophysiol, 2006, 95(6): 3311-3327. DOI:10.1152/jn.01168.2005.
- [14] Humayun M, Propst R, de Juan E Jr, et al. Bipolar surface electrical stimulation of the vertebrate retina[J]. Arch Ophthalmol, 1994, 112(1): 110-116.
- [15] Luo YH, da CL. The Argus(®) II retinal prosthesis system[J]. Prog Retin Eye Res, 2016, 50: 89-107. DOI:10.1016/j.preteyeres.2015.09.003.
- [16] Macherer R, Buettner H, Norton EW, et al. Vitrectomy: a pars plana approach[J]. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol, 1971, 75(4): 813-820.
- [17] Macherer R, Parel JM, Norton EW. Vitrectomy: a pars plana approach. Technical improvements and further results[J]. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol, 1972, 76(2): 462-466.
- [18] Schepens CL, Okamura ID, Brockhurst RJ. The scleral buckling procedures. I. Surgical techniques and management[J]. AMA Arch Ophthalmol, 1957, 58(6): 797-811.
- [19] Ho AC, Humayun MS, Dorn JD, et al. Long-term results from an epiretinal prosthesis to restore sight to the blind[J]. Ophthalmology, 2015, 122(8): 1547-1554. DOI:10.1016/j.ophtha.2015.04.032.
- [20] da CL, Dorn JD, Humayun MS, et al. Five-year safety and performance results from the Argus II retinal prosthesis system clinical trial[J]. Ophthalmology, 2016, 123(10): 2248-2254. DOI:10.1016/j.ophtha.2016.06.049.
- [21] Dacruiz L, Merlini F, Arsiero M, et al. Subjects blinded by outer retinal dystrophies are able to recognize outlined shapes using the Argus® II retinal prosthesis system: a comparison with the full shapes recognition task[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(14): 5507-5507.
- [22] da Cruz L, Coley BF, Dorn J, et al. Argus II Study Group. The Argus II epiretinal prosthesis system allows letter and word reading and long-term function in patients with profound vision loss[J]. Br J Ophthalmol, 2013, 97(5): 632-636. DOI:10.1136/bjophthalmol-2012-301525.
- [23] Luo YH, Zhong J, Merlini F, et al. The use of Argus® II retinal prosthesis to identify common objects in blind subjects with outer retinal dystrophies[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(13): 1834-1834.
- [24] Sabbah N, Authié CN, Sanda N, et al. Importance of eye position on spatial localization in blind subjects wearing an Argus II retinal prosthesis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(12): 8259-8266. DOI:10.1167/iov.14-15392.
- [25] Ahuja AK, Dorn JD, Caspi A, et al. Blind subjects implanted with the Argus II retinal prosthesis are able to improve performance in a spatial-motor task[J]. Br J Ophthalmol, 2011, 95(4): 539-543. DOI:10.1136/bjo.2010.179622.
- [26] Luo YH, Zhong JJ, da CL. The use of Argus® II retinal prosthesis by blind subjects to achieve localisation and prehension of objects in 3-dimensional space[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2015, 253(11): 1907-1914. DOI:10.1007/s00417-014-2912-z.
- [27] Dorn JD, Ahuja AK, Caspi A, et al. The detection of motion by blind subjects with the epiretinal 60-electrode (Argus II) retinal prosthesis[J]. JAMA Ophthalmol, 2013, 131(2): 183-189. DOI:10.1001/2013.jamaophthalmol.221.
- [28] Horsager A, Greenberg RJ, Fine I. Spatiotemporal interactions in retinal prosthesis subjects[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(2): 1223-1233. DOI:10.1167/iov.09-3746.
- [29] Humayun MS, Dorn JD, da CL, et al. Interim results from the international trial of Second Sight's visual prosthesis[J]. Ophthalmology, 2012, 119(4): 779-788. DOI:10.1016/j.ophtha.2011.09.028.
- [30] Sahel J, Mohand-Said S, Stanga P, et al. Acuboot™: enhancing the maximum acuity of the Argus II retinal prosthesis system[J]. J Neuroscience Methods, 2013, 25(2): 143-150.
- [31] Horsager A, Greenwald SH, Weiland JD, et al. Predicting visual sensitivity in retinal prosthesis patients[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50(4): 1483-1491. DOI:10.1167/iov.08-2595.
- [32] Stronks HC, Dagnelie G. The functional performance of the Argus II retinal prosthesis[J]. Expert Rev Med Devices, 2014, 11(1): 23-30. DOI:10.1586/17434440.2014.862494.
- [33] Hauer M, Weiland JD. An intraocular camera for retinal prostheses: restoring sight to the blind[M]//Serpengnel A, Poon AW. Advanced series in applied physics. optical processes in microparticles and nanostructures. London: WSP & ICP, 2011: 385-429.

(收稿日期:2018-05-25 修回日期:2018-12-18)

(本文编辑:刘艳)